



Industry
Canada Industrie
Canada

Canada

Français
Home

Contact Us
Site Map

Help
What's New

Search
About Us

Canada Site
Registration

Strategis Index:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y
Z

strategis.gc.ca

CIPO OPIC

The Canadian Intellectual Property Office

Canadian Patents Database

09/05/2002 - 16:16:45

(12) Patent Application:

(11) CA 2211586

(54) EFFERVESCENT COMPOSITION CONTAINING IODINATED POLYVINYL PYRROLIDONE, AND USE THEREOF FOR DISINFECTION

(54) COMPOSITION EFFERVESCENTE A BASE DE POLYVINYL PYRROLIDONE IODEE ET UTILISATION POUR LA DESINFECTION

[View or Download Images](#)

ABSTRACT:

An effervescent composition containing synergistic amounts of iodinated polyvinylpyrrolidone, at least one effervescent agent and at least one disintegrating agent. The composition may be powdered, granulated or tabletted.

CLAIMS: [Show all claims](#)

*** Note: Data on abstracts and claims is shown in the official language in which it was submitted.

(72) Inventors (Country):

BESSE, Jérôme (France)

(73) Owners (Country):

SOCIETE CIVILE MISSION (France)

(71) Applicants (Country):

SOCIETE CIVILE MISSION (France)

(74) Agent:

Kirby Eades Gale Baker

(45) Issued:

Jan. 30, 1996

(22) Filed:

Aug. 8, 1996

(43) Laid Open:

A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 31/79

Patent Cooperation Treaty (PCT): Yes

(85) <u>National Entry:</u>	July 28, 1997
(86) <u>PCT Filing number:</u>	PCT/FR1996/000157
(87) <u>International publication number:</u>	WO1996/023510

(30) Application priority data:

Application No.	Country	Date
95 01047	France	Jan. 30, 1995

Availability of licence: **N/A**

Language of filing: **French**

View or Download Images :

- Cover Page Image
- Abstract Image
- Claims Image
- Disclosures Image
- Drawings Image
- Representative Drawing Image

[View the image](#)

[Download in Adobe PDF](#)

[Top of Page](#)

Last Modified: 2001/06/13

[Important notices and disclaimer](#)
[Privacy Statement](#)

Composition effervescente à bas de polyvinylpyrrolidone iodée et utilisation pour la désinfection

5

La présente invention a pour objet une composition effervescente à base de polyvinylpyrrolidone iodée.

Elle est en outre relative à l'utilisation de
10 cette composition pour la désinfection.

L'iode est utilisée depuis longtemps sous diverses formes pharmaceutiques (solution, teinture) pour la désinfection fine de petites blessures. Malgré la bonne efficacité du produit, son application est limitée car il présente un certain nombre d'effets secondaires.

La polyvinylpyrrolidone iodée (PVPI) est un complexe de polyvinylpyrrolidone (PVP) et d'iode. En raison de sa complexation avec la molécule de polyvinylpyrrolidone, l'iode contenue dans le complexe est libérée lentement et progressivement.

La PVPI se caractérise par une vaste étendue d'applications. Les principaux domaines d'emploi relèvent du domaine de la prophylaxie:

25 - désinfection des mains, en particulier en chirurgie,

- antisepsie de la peau et des muqueuses,
et de la thérapie:

- emploi dans les mycoses cutanées, les
30 pyodermies et l'acné.

- emploi pour le traitement des vaginites,
- traitement des brûlures, du décubitus et des ulcères variqueux.

Ce composé est un antiseptique à large spectre.

35 - bactéricide sur l'ensembl des bactéries y compris chlamydiae et mycoplasmes,
- antifongique vis-à-vis d s dermatophytes

candidas,

- antitrichomonas.

La polyvinylpyrrolidone iodée (PVPI) est généralement présentée sous forme de solution.

5 Ce type de formulation présente néanmoins des inconvénients notables, dûs à son manque de conservation, à un prix de fabrication élevé et aux problèmes liés à son stockage et à sa manutention.

10 Des comprimés de PVPI ont bien déjà été décrits mais spécifiquement pour l'utilisation mucoadhésive et locale.

15 A la connaissance du demandeur, aucune préparation de PVPI permettant la fabrication extemporanée de solutions, sous forme de granules ou de comprimés, ou sous toute autre forme solide, n'a jamais été décrite.

20 En effet, en raison du pouvoir liant particulièrement important des PVP, les comprimés de PVPI présentent l'inconvénient notable de se dissoudre très lentement dans des milieux aqueux.

Un tel pouvoir liant est un obstacle majeur à l'utilisation de comprimés de PVPI pour la fabrication extemporanée de solutions de ce composé.

25 Ainsi, les abrégés du brevet JP 63 225 308 (SANYO CHEMICAL INDUSTRIES Ltd.) décrivent des compositions contenant notamment un porteur d'iode, qui peut être de la polyvinylpyrrolidone, un iodure ou un composé d'iode, un agent oxydant, un acide et une base sous forme de poudres. Ces deux derniers composés 30 forment un couple effervescent. Néanmoins cette composition ne comprend pas de polyvinylpyrrolidone iodée, qui est un complexe qu'il est nécessaire de former avant de l'intégrer dans une composition. De plus, cette composition n'contient pas d'agent 35 désintégrant, et de ce fait n'est pas susceptible

d'être utilisée pour fabriquer extemporanément des solutions de PVPI, mais seulement pour former les mousses, comme indiqué dans ces abrégés.

Le brevet GB-A-2 108 386 (AUCHINCLOSS) décrit 5 quant à lui des compositions sous forme sèche contenant une source d'iode, telle qu'un complexe de polyvinylpyrrolidone et d'iode, un acide non réducteur et un agent tensioactif capable de se combiner avec l'iode afin de former un iodophore. Ce brevet ne 10 mentionne pas la présence d'un agent désintégrant, ni même d'un couple effervescent.

La demande PCT/GB 90 01 423 (AUCHINCLOSS) divulgue une composition comprenant un halogénure inorganique soluble dans l'eau, un agent oxydant fort, 15 qui va réagir avec l'halogénure afin de générer des ions hypohalogéniques, de l'acide sulfamique, et un carbonate ou un bicarbonate soluble dans l'eau afin de produire, en réaction avec l'acide, un effet effervescent. La présence d'un agent désintégrant 20 n'est pas mentionnée dans cette demande, qui concerne préférentiellement des comprimés à base de chlore.

Le brevet US 3 136 692 (STRONG CORB ARNER, INC.) est relatif à des compositions effervescentes 25 contenant de la polyvinylpyrrolidone, un acide organique solide et un agent thérapeutique ou un agent de saveur. La polyvinylpyrrolidone iodée n'est pas citée dans ce brevet, qui ne mentionne pas non plus la présence d'un agent désintégrant.

Il ressort donc de l'analyse de l'état de la 30 technique portée à la connaissance du demandeur, qu'aucune des compositions décrite ne permet d'obtenir de manière extemporanée des solutions de polyvinylpyrrolidone iodée.

On notera en outre que ces compositions de 35 l'état de la technique ne permettent pas d'obtenir de

manière repr ductible d s solutions de PVPI présentant d s taux d'i d libres déterminés. Ceci est particulièrement vrai pour le brevet japonais qui associe dans des mousses de la PVP libre et de l'iode libre, et qui n'utilise pas un complexe déjà formé de PVPI.

Le demandeur s'est donc attaché à mettre au point des compositions contenant de la PVPI tout en permettant une préparation extemporanée, 10 reproductible, et facile à mettre en oeuvre de solutions de PVPI.

Il a trouvé que l'association de la PVPI, d'agents effervescents et d'agents désintégrants, sous forme de granules ou de comprimés, se conserve 15 durablement et permet d'obtenir rapidement une solution de PVPI par mise en contact de cette association avec un milieu aqueux.

La présente invention a donc pour objet une composition effervescente pour la préparation 20 extemporanée de solutions de PVPI comprenant en quantités synergiques:

- de la polyvinylpyrrolidone (PVPI)
- au moins un agent effervescent, et
- au moins un agent désintégrant.

25 Les compositions objet de la présente invention présentent l'avantage de se dissoudre en moins de 10 minutes, et généralement en trois à cinq minutes, ce qui permet une préparation extemporanée de solution de PVPI à la différence des compositions décrites dans 30 l'état de la technique qui ne contiennent pas d'agent désintégrant. Elles permettent de plus d'obtenir des taux d'iode en solution reproductibles.

On entend par agent effervescent et agent 35 désintégrant des substances répondant aux définitions données par Le Hir dans "Abrégé d Pharmacie

"Galénique" (Editions Mass n; 5ème édition n).

Une telle composition comprend avantageusement en poids, de 0,1 à 99 %, préférentiellement de 10% à 90%, et encore plus préférentiellement de 20% à 60% de 5 PVPI par rapport au poids total de la composition.

Ledit agent effervescent est avantageusement un couple comprenant d'une part de l'acide citrique et d'autre part de l'acide carbonique, ou leurs dérivés. Il peut néanmoins être toute association de substances 10 acide organique/carbonate, permettant d'obtenir une effervescence. Les dérivés de l'acide citrique pouvant être utilisés dans un tel couple sont en particulier le citrate monosodique, ou l'acide citrique monohydraté ou anhydre.

15 Un dérivé de l'acide carbonique peut être le carbonate monosodique.

L'acide citrique et l'acide carbonique, ou leurs dérivés, se trouvent avantageusement contenus en quantités sensiblement identiques.

20 L'agent désintégrant peut quant à lui être une substance présentant une similarité de structure avec la PVPI, a notamment une polyvinylpyrrolidone (PVP) réticulée, ou une carboxyméthylcellulose réticulée. Il peut néanmoins être toute autre substance ou mélange 25 de substances présentant un effet désintégrant tel que défini ci-dessus.

Avantageusement, une composition selon la présente invention comprend en poids de 40 à 60% d'agent effervescent et de 2 à 10%, préférentiellement de 4 à 6 % d'agent désintégrant.

De manière préférentielle, la composition se présente sous la forme de poudre, de granules, ou de comprimés.

35 La présente invention peut aussi contenir, sans pour autant que celui-ci soit essentiel, un système

tampon à un pH proche de 6, afin de limiter la dégradation de la PVPI. Avantageusement, un tel effet tampon est réalisé par des sels tels que KH_2PO_4 ou par l'hydroxyde de sodium.

5 Une substance hydrofuge peut aussi être contenue dans la composition, afin d'éviter que celle-ci ne soit dégradée par l'humidité. Une telle substance hydrofuge peut être par exemple de la silice colloïdale.

10 La composition selon l'invention peut aussi contenir un ou plusieurs agents tensioactifs.

De manière avantageuse, ladite composition est mise sous forme de granules formés:

15 * d'une phase interne comprenant du PVPI et un couple effervescent,

* d'une phase externe comprenant un désintégrant et un lubrifiant.

20 La présente invention est en outre relative à l'utilisation d'une composition telle que décrite ci-dessus pour la désinfection de la peau et des muqueuses.

Elle peut notamment être utilisée, une fois remise en solution, dans:

25 - des solutions dermiques, gynécologiques, moussantes ou pour gargarismes,

- des compresses imprégnées,
- des pansements humides,
- des pommades.

Elles présentent, outre des avantages 30 économiques, des avantages pratiques indéniables puisqu'elles facilitent le transport et la manutention de la PVPI.

Ces compositions présentent d'autre part l'avantage de présent r un prix de revient industriel 35 très inférieur au prix de revient des solutions de

PVPI. Il a été estimé qu lur prix de revient est inférieur au moins de 30% à celui des solutions.

5 Les comprimés selon la présente invention peuvent être obtenus par un procédé dans lequel on mélange la PVPI et l'agent effervescent, puis on introduit l'agent désintégrant et les autres constituants du comprimé.

Le comprimé est alors mis en forme à l'aide d'une comprimeuse.

10 L'ensemble du procédé doit être effectué à l'abri de l'humidité.

15 Des granules selon la présente invention peuvent être obtenus par un procédé similaire à celui des comprimés, l'étape de compression des comprimés étant remplacée par une étape de compaction puis de granulation, par exemple sur une machine ERWEKA AR 400.

20 Des granules avec phases interne et externe selon l'invention peuvent être obtenus par un procédé de granulation humide dans lequel:

- la phase interne est constituée de PVPI avec éventuellement un tensio-actif et un couple effervescent,

25 - l'ensemble est mouillé avec de l'eau,
- on sèche le grain obtenu, et
- on ajoute la phase externe comprenant les autres constituants de la composition.

30 L'homme du métier pourra se référer à l'ouvrage général: "Abrégé de Pharmacie Galénique" - Le Hir-Editions Masson, pour la mise en oeuvre de la présente invention, et particulièrement pour la préparation des compositions objet de la présente invention.

La présente invention est illustrée sans pour autant être limitée par les exemples qui suivent :

35 EXEMPLE 1-

Préparation de comprimés selon l'invention.Mélange

(1) Introduire dans un mélangeur TURBULA ou équivalent la PVPI plus l'agent effervescent.

5 (2) Mélanger 10 minutes à 50 RPM.

(3) Additionner au mélange de l'étape (2) la silice colloïdale préalablement tamisée plus le désintégrant.

(4) Mélanger 5 minutes à 50 RPM.

10 (5) Introduire le lubrifiant (PEG 6000 ou équivalent) au mélange de l'étape (4) et mélanger pendant 3 minutes.

(6) Stocker le mélange dans un récipient à l'abri de l'humidité.

Compression

(7) Equiper la machine à comprimer de poinçons de diamètre 20 mm.

(8) Effectuer la compression.

20 (9) Contrôler l'humidité absolue, le poids, la dureté des comprimés en cours de fabrication.

Conditions opératoires optimales.

Humidité: 3 g d'eau par m^3 d'air sec soit 20% d'humidité relative à 20°C.

25 Ce procédé permet d'obtenir les comprimés suivants:

FORMULE GAL 01-10

Quantité % (en poids)

PVPI (PVP iodine) 30/06	46,70
-------------------------	-------

Acide citrique anhydre agent	20,45
------------------------------	-------

30 Carbonate monosodique effervescent	24,55
---------------------------------------	-------

PVP réticulée	5
---------------	---

(Polyplasdone XL)	
-------------------	--

Polyéthylène glycol 6000 (PEG) (micronis [®])	3
--	---

35 Silice colloïdale	
----------------------	--

(A'rosil R 972)

0,3

Poids théorique

2,14 g

FORMULE GAL-01-08

5 Dans cette formule, l'acide citrique anhydre est remplacé, à poids équivalent, par de l'acide citrique monohydraté.

10 Ces deux formules permettent d'obtenir une dissolution totale du comprimé en 5 minutes (GAL 01-10) et 6 minutes 30 secondes (GAL 01-08) respectivement.

EXEMPLE 2-

Préparation de granules selon l'invention par granulation humide.

Solution de mouillage

15 (1) Dans un récipient adapté verser le tensioactif.

(2) Brancher l'agitateur équipé d'une défloculeuse ou équivalent, vitesse: 50 RPM.

20 (3) Verser la quantité d'eau nécessaire pour arriver au volume.

(4) Arrêter l'agitation, à l'instant où le tensioactif est entièrement solubilisé.

Mouillage de la PVPI

25 (1) Introduire la PVPI dans un mélangeur planétaire équipé d'une lyre ou équivalent.

(2) Positionner l'interrupteur du mélangeur sur vitesse 1.

30 (3) Verser la quantité de solution de mouillage avec ou sans le tensioactif (Poids/poids) puis compléter avec de l'eau la granulation jusqu'à obtention d'un grain satisfaisant.

(4) Verser le grain de l'étape (3) en couche fine sur un plateau d'tuve.

35 (5) Sécher le grain pendant 7 heures au maximum à 60°C.

(6) Contrôler la p rt à la dessication du grain de l'étape (5) (inférieure à 1%).

Granulation

5 (7) Granuler le grain de l'étape (5) à l'aide d'un granuleur oscillant type ERWEKA AR 400 ou équivalent sur une grille de diamètre 800 μm .

(8) Calibrer le grain obtenu à l'étape (7) sur un tamis de 800 μm .

Mélange final

10 (9) Verser le mélange de l'étape (8) dans un mélangeur type Turbula ou équivalent.

(10) Additionner les excipients de la phase externe excepté le lubrifiant.

(11) Mélanger 5 minutes à 50 RPM.

15 (12) Introduire le lubrifiant préalablement tamisé au mélange de l'étape (11) et mélanger pendant 3 minutes.

Compression

20 (13) Equiper la machine à comprimer du poinçon du diamètre 20 mm.

(14) Effectuer la compression.

(15) Contrôler le poids, la dureté des comprimés en cours de fabrication.

Matériel de compression

25 FROGERAIS type OA- Alternative.

Ce procédé permet d'obtenir les granules suivants dont les compositions sont données dans le tableau I ci-après.

30 Ces granules permettent d'obtenir une dissolution du comprimé en respectivement 7 minutes (GAL 02.11 et GAL 02-13), moins de 5 minutes (GAL 02-14), et 3 minutes 30 sec. (GAL 02-15 et GAL 02-16).

35 Dans ce procédé le Nonoxymol peut être remplacé par du Crémophor, du Tween 80 ou tout autre tensio-actif équivalent.

Afin de faciliter l'écoulement lors de la formation de la couche externe, on peut rajouter du lactose aux composants de cette couche.

5 EXAMPLE 3: Influence de la présence d'un agent désintégrant.

Deux types de compositions l'une contenant un agent désintégrant, de la PVP réticulée (polyplasdone XL), et l'autre dépourvue de cet agent, appelées respectivement GAL 01.16 et GAL 01.17 ont été 10 fabriquées par compression directe comme décrit dans l'exemple 1.

Les temps d'effervescence de comprimés de 20 mm dans 10 ml d'eau ont été ensuite testés.

Il ressort du tableau II que les comprimés GAL 15 01.16 se dissolvent en environ 4 min., alors que les comprimés dépourvus d'agent désintégrant GAL 01.17 ne sont toujours pas dissous après 24 heures.

Ceci montre clairement la nécessité de la présence de l'agent désintégrant et l'effet qui en 20 résulte.

TABLEAU I
Composition des granules obtenus selon l'exemple 2

Poids en %	FORMULATIONS				
	GAL 02.11	GAL 02.13	GAL 02.14	GAL 02.15	GAL 02.16
PVPI 30/06	46,7	41,3	21,6	35,05	30,28
tensioactif (Nonoxynol, solution à 20%)	0,94	0,49	0,7	0,6	
KH ₂ PO ₄ (solution à 0,2 N)				0,8	0,69
NaOH (solution à 0,2 N)				0,147	0,127
Carbonate monosodique	24,53				
Acide citrique anhydre	20,45				
PEG6000 micronisé	3				

TABLEAU I (suite)
Composition des granules obtenus selon l'exemple 2

Poids en %	FORMULATIONS				GAL 02.16
	GAL 02.11	GAL 02.13	GAL 02.14	GAL 02.15	
Couche externe					
PEG 6000 micronisé	2,97	2,99	3	3	
Citrate monosodique	27,75	39,02	30,81	33,61	
Carbonate monosodique	21,78	30,63	24,19	26,39	
PVP réticulée (Polyplasdone XL)	5,02	4,96	4,97	5	
Silice colloïdale (Aérosil R972)	0,3	0,3	0,29	0,3	
Poids en PVPI par comprimé	1g	1 g	500 mg	750 mg	650 mg
Poids théorique (comprimé de 20 mm)	2,14g	2,4 g	2,3 g	2,14 g	2,14 g

TABLEAU II

		GAL 01.16	GAL 01.17
5	PVPI	30/06	36,7
	Citrate monosodique	30,81	33,5
	Carbonate monosodique	24,19	26,31
	Polyplasdone XL	5	-
	Aérosil R 972	0,3	0,33
10	Benzoate de sodium	3	3,26
	Dose de PVPI par comprimé	750 mg	750 mg
	Poids théorique des comprimés (20 mm)	2,044g	2,049g
15	Temps de désintégration (10 ml)	4 min	> 24 h

REVENDICATIONS

1. Composition effervescente pour la préparation extemporanée de solutions de polyvinylpyrrolidone iodée comprenant en quantités synergiques:

- de la polyvinylpyrrolidone iodée (PVPI)
- au moins un agent effervescent, et
- au moins un agent désintégrant.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition comprend en poids de 0,1 à 99%, préférentiellement de 10 à 90%, et encore plus préférentiellement de 20 à 60 % de PVPI par rapport au poids total de la composition.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que ledit agent effervescent est un couple comprenant d'une part de l'acide citrique et d'autre part de l'acide carbonique, ou leurs dérivés.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient sensiblement les mêmes quantités molaires d'acides citrique et carbonique, ou de leurs dérivés.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est une polyvinylpyrrolidone réticulée.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est une carboxyméthylcellulose réticulée.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient un système tampon à un pH proche de 6.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'effet tampon est réalisé par KH_2PO_4 et NaOH.

35 9. Composition selon l'une des revendications 1

à 8, caractérisée en ce qu'elle contient une substance hydrofuge.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la 5 forme de poudre, de granules ou de comprimé.

11. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 11 pour la désinfection de la peau et des muqueuses.